

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

BISMUTH Maurice Moïse

né le 20 Juillet 1911 à TUNIS (Tunisie)

Traitement de la Myasthénie

par la Prostigmine

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur.

PARIS

JACQUES HAUMONT

48, rue Boissonade

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

BISMUTH Maurice Moïse

né le 20 Juillet 1911 à TUNIS (Tunisie)

Traitement de la Myasthénie

par la Prostigmine

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur.

PARIS

JACQUES HAUMONT

48, rue Boissonade

LE DOYEN..... TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux ..	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUDRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT
Assistance Médico-sociale	HAZARD
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.
 AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHTER Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .		BASSET	
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	Clinique chirurgicale.
CHABROL		GATELLIER ...	
DONZELOT	Clinique médicale.	MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL-			
LERY-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEROUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune apurobation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

*en témoignage de mon amour filial et de ma plus
tendre affection.*

A MES FRERES,

A MES SŒURS,

AUX MIENS, A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE,

Professeur de Clinique des maladies mentales
et des maladies de l'encéphale

à la Faculté de Médecine de Paris,

Membre de l'Académie de Médecine,

Officier de la Légion d'Honneur,

*que nous remercions de nous avoir fourni le sujet de
notre travail dont il a bien voulu accepter la pré-
sidence et de l'enseignement précieux que nous
avons recueilli dans son service.*

Nous lui exprimons ici notre profonde gratitude.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

A NOTRE MAITRE M. LE PROFESSEUR B. CUNEO,

Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté
de Médecine de Paris,

Chirurgien de l'Hôtel-Dieu,

Commandeur de la Légion d'Honneur,

*en témoignage de notre très respectueux attachement
et de notre profonde reconnaissance pour la bien-
veillance qu'il nous a témoignée durant notre
séjour dans son service.*

A NOTRE MAITRE

LE DOCTEUR JACQUES-CHARLES BLOCH,

Chirurgien des Hôpitaux,

Membre de l'Académie de Chirurgie,

qui a été pour nous un Maître affable et bienveillant.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS :

M. LE PROFESSEUR BEZANÇON,
M. LE PROFESSEUR COUVELAIRE,
M. LE PROFESSEUR LEMIERRE,
M. LE PROFESSEUR GUILLAIN,
M. LE PROFESSEUR SEZARY,
M. LE DOCTEUR L. RAMON.

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion d'observer ces derniers mois à l'Hôpital de la Pitié, dans le service de notre Maître, le Professeur Laignel-Lavastine, un cas de myasthénie typique.

Nous nous sommes particulièrement plu à constater chez lui les très bons résultats obtenus grâce à l'emploi d'une médication récente : la prostigmine.

Par suite nous nous sommes proposé d'étudier ce produit et la façon dont il faut le manier au cours du traitement du syndrome myasthénique.

Auparavant, dans un premier chapitre et afin de mieux saisir les effets de cette drogue sur la myasthénie, nous ferons un rapide exposé de la symptomatologie concernant cette dernière affection. A la fin de ce premier paragraphe, nous signalerons les divers traitements employés jusqu'à l'introduction de la prostigmine.

Le deuxième chapitre qui constituera la partie la plus importante de notre travail sera consacré à

l'étude de la prostigmine, son action pharmacologique et son action clinique. Nous terminerons par la conduite du traitement de la myasthénie par la prostigmine.

Nous exposerons dans le troisième chapitre l'observation personnelle qui a été le point de départ de notre travail et celle du Docteur Béhague qui, coïncidence fortuite et heureuse, a été présentée à la Société de Neurologie le même jour que notre cas et dont la conclusion rejoint la nôtre en plusieurs points.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE DU SYNDROME MYASTHÉNIQUE

Définition. — La myasthénie, encore appelée maladie d'Erb-Goldflam, est caractérisée essentiellement par une faiblesse musculaire; c'est d'ailleurs beaucoup plus un syndrome qu'une affection.

Son étiologie, en effet, reste encore obscure; par contre, sa pathogénie et grâce justement à l'emploi de la prostigmine, semble se préciser de plus en plus.

Dans les antécédents, on ne trouve souvent rien de pathologique; on invoque des infections banales, comme la grippe, la pneumonie, une entérite, un ictère.

Par contre, il existe des syndromes myasthéniques survenus après une encéphalite et dont le rôle ne doit pas être négligé dans l'étiologie.

I. — *Signes cliniques.* — Le début est variable, marqué par une fatigue générale que d'ailleurs on porte très souvent sur le compte d'un surmenage. Mais

très rapidement apparaissent des troubles oculaires qui attirent aussitôt l'attention du malade et qui vont l'amener à consulter.

a) *Troubles oculaires.* — Parmi ces troubles, il en est deux qui sont au premier plan et qui ne manquent presque jamais, surtout le premier.

1° *Le ptosis.* Son intensité est variable avec le degré de gravité de l'affection et peut aller jusqu'à l'occlusion presque complète de l'œil. Il est au début unilatéral et devient très vite bilatéral. Son intensité est aussi variable avec le degré de fatigue où se trouve le malade; c'est ainsi qu'il est beaucoup plus marqué à la fin de la journée ou après une promenade et qu'il s'atténue par le repos. En effet, la première manifestation de la fatigue se localise au niveau des paupières supérieures d'où le ptosis, alors même que les yeux n'ont fourni aucun effort.

2° *La diplopie.* Ce signe est moins constant que le ptosis. Le malade se plaint de voir double; c'est une diplopie variable, tantôt elle n'existe que dans le regard latéral; parfois elle existe dans toutes les directions.

L'examen ophtalmologique précisera s'il s'agit d'une diplopie homonyme ou croisée.

— Le réflexe pupillaire à la lumière et à l'accommodation à la distance sont normaux. On a cependant signalé des cas où après un examen prolongé, on constate une paresse pupillaire qui est aussi une conséquence de la fatigue des muscles de l'appareil d'accommodation.

Enfin le fond d'œil est normal.

b) *Troubles de la mimique.* — Après les troubles oculaires, les signes qui attirent l'attention sont au niveau du visage : l'immobilité des traits, ce qui donne un facies inexpressif, comme figé, qui avec le ptosis et parfois la chute de la mâchoire inférieure, constitue ce qu'on appelle « le masque myasthénique ».

c) *Troubles bulbaires.* — Une des particularités du syndrome myasthénique c'est sa localisation de prédilection au niveau du territoire des nerfs moteurs craniens. Ces troubles sont d'autre part les plus dangereux après les crises de suffocation.

La fonction de mastication est très affaiblie par suite de la fatigue que le malade ressent très rapidement. Dans les formes graves, il ne peut arriver à avaler. De plus, il s'ajoute souvent ici une paralysie du voile du palais (en réalité il s'agit d'une pseudo-paralysie, puisque celle-ci disparaît par le repos et la prostigmine); les liquides refluent alors par le nez.

La fonction de nutrition étant ainsi fortement compromise, elle viendra encore aggraver l'asthénie du malade qui n'arrive plus ainsi à se nourrir convenablement.

On note également des troubles de la parole; si on dit au malade de lire à haute voix, très vite il éprouvera de la difficulté à articuler les mots à cause de la fatigue qu'éprouvent la langue ainsi que les muscles laryngés. On remarque d'ailleurs souvent que ces malades évitent le plus possible d'entamer une conversation avec ceux qui vivent autour d'eux.

d) *Troubles au niveau du tronc.* — Dans les formes de myasthénie grave on peut voir parfois survenir au

niveau des muscles respiratoires une paralysie, ce qui provoquerait alors des crises de suffocation, manifestation impressionnante et grave, le malade pouvant alors mourir d'asphyxie.

Plus souvent on constate une faiblesse des muscles du cou et de la nuque qui se manifeste par l'aspect typique que présente le malade dont la tête est enfoncée entre les épaules.

e) *Troubles au niveau des membres.* — 1° Aux membres supérieurs. Leur atteinte se manifeste au début par une certaine maladresse; puis lorsque la maladie a évolué depuis un certain temps par une diminution de la force musculaire que l'on met en évidence par des exercices au dynamomètre. En effet, la force en kilogramètres au dynamomètre est abaissée mais surtout l'effort que peut faire le malade faiblit très rapidement au bout de quelques contractions.

2° Aux membres inférieurs. On constate ici également une faiblesse musculaire qui peut aller jusqu'à rendre la marche impossible, obligeant ainsi le malade à se confiner au lit.

Avant d'avoir terminé avec les signes cliniques, nous tenons maintenant à insister sur deux faits qui méritent d'être mis en évidence :

1° la fatigabilité;

2° l'absence de tout trouble neurologique.

1° *La fatigabilité.* — Si tous les troubles que nous venons de passer en revue sont variables dans leur intensité, ils sont toujours ou déclenchés ou aggravés par la fatigue. Mais il s'agit ici d'une fatigabilité dif-

férente de la fatigue physiologique; elle est en effet précoce et brusque dans son apparition.

2° *Absence de trouble neurologique.* — En effet, l'examen neurologique complet du malade montre l'intégrité de la sensibilité, de la réfectivité, de la motricité, de la trophicité, ce qui prouve que le système nerveux est indemne de toute lésion, du moins dans les syndromes myasthéniques purs.

Aussi pourrait-on dire que le syndrome d'Erb-Goldflam n'est pas une maladie nerveuse. Nous verrons dans le deuxième chapitre, qu'il s'agirait plutôt d'une maladie myo-humorale.

II. — *Troubles métaboliques.* — On pensait trouver des indications intéressantes dans l'étude des différents métabolismes, en particulier ceux qui interviennent dans le travail musculaire.

C'est ainsi qu'on a étudié le métabolisme du glycogène, de l'acide lactique, de la créatine et de la créatinine. Mais les résultats furent inconstants et même parfois variables selon les auteurs, et dans tous les cas on n'en a tiré aucune conclusion pratique, en particulier pour le traitement de la myasthénie.

On a aussi étudié le métabolisme du calcium qui a été trouvé augmenté dans le sang, ce qui a permis à Parhon d'opposer la myasthénie à la tétanie. Mais cette constatation n'a pas été retrouvée par d'autres auteurs; aussi on ne peut en tirer aucune conclusion.

Le dosage du chlorure de potassium a montré, par contre, d'une façon plus constante, une diminution très nette de son taux. C'est ainsi que Laurent et Walther ont utilisé ce produit dans le traitement du syn-

drome myasthénique. Nous verrons plus loin ce qu'il faut en penser.

Enfin la numération globulaire aurait montré, d'après Vasilescu, d'une façon constante une augmentation des polynucléaires eosinophiles, ce qui a permis à cet auteur de considérer la myasthénie comme étant d'origine infectieuse.

III. — *Troubles électriques.* — L'examen électrique a permis de mettre en évidence :

1° l'absence de réaction de dégénérescence à n'importe quel stade d'évolution de la maladie.

2° *Réaction myasthénique.* — Jolly a décrit dans la myasthénie une réaction qu'il a cru être spécifique de la myasthénie et qu'il a appelée pour cette raison : réaction myasthénique. Voici en quoi elle consiste :

Lorsqu'on excite à l'aide d'un courant électrique à des intervalles très rapprochés, un muscle chez un myasthénique, l'amplitude des contractions, au lieu d'être constante pendant toute la durée du passage du courant, comme chez un sujet normal, va en diminuant d'une façon plus ou moins rapide, selon le degré de gravité du syndrome et le muscle finit par ne plus réagir du tout.

Cette réaction n'est pas en réalité spécifique de la myasthénie, puisqu'on peut la rencontrer dans d'autres affections nerveuses comme la polyomyélite, les syndromes parkinsoniens. De plus elle est absente dans certains cas de myasthénie indubitable.

3° *Etude du myogramme.* — Elle a été faite par

Blake et Pritchard; elle leur a montré la chute rapide du tracé, lorsqu'on excite le nerf moteur à l'aide d'un courant alternatif dont la fréquence serait variable selon les auteurs.

4° *Etude de la chronaxie.* — De même que pour tous les autres examens électriques, il faut noter tout d'abord qu'au repos la chronaxie du muscle chez le myasthénique est normale.

D'autre part elle n'est pas modifiée lorsqu'on excite le muscle par l'intermédiaire de son nerf. C'est seulement après téτανisation du muscle soit directement, soit par l'intermédiaire de son nerf, qu'on observe des modifications de la chronaxie; dans le premier cas, elle augmente beaucoup plus que normalement; dans le deuxième cas, la chronaxie baisse.

IV. — *Evolution.* — *Pronostic.* — *Traitement de la myasthénie avant la prostigmine.* — La myasthénie évolue par poussées avec des rémissions plus ou moins complètes, plus ou moins prolongées, mais à mesure que l'évolution se poursuit, les poussées vont en s'aggravant dans leur intensité et leur durée.

Le pronostic était plutôt sombre dans la plupart des cas avant que l'on connût la prostigmine.

Les malades mouraient soit de complications pulmonaires, broncho-pneumonie de déglutition, asphyxie par paralysie des muscles respiratoires, soit de syncope cardiaque, soit enfin de cachexie par suite des troubles de la fonction de nutrition.

En effet, les traitements que l'on appliquait jusqu'alors étaient décevants. On essayait surtout de combattre les symptômes apparents.

Jusqu'en 1930, on utilisait la strychnine à hautes doses, l'arsenic et les extraits glandulaires, surtout thyroïdiens et hypophysaires; on employait également le calcium et le thorium.

Certains cas de syndrome myasthénique survenant à la suite d'une tumeur de thymus ont été améliorés par l'irradiation par les R.X. de la glande en cause.

Tous ces traitements ne donnaient aucun résultat notable.

Après cette première période, on réalisa quelques progrès; on utilisa tout d'abord l'extrait surrénal total (0,10 g. plusieurs fois par jour en injections ou per os).

Mais surtout de nouvelles médications ont été préconisées, comme le glyocolle et l'éphédrine, qui ont donné à Boothby (Etats-Unis) des résultats assez bons avec cependant encore des échecs.

On utilisa également l'insuline (Robert Pitfield), qui a donné à peu près les mêmes résultats que la médication précédente.

L'hormone cortico-surrénale fut employée avec succès dans certains cas. De même pour l'extrait de lobe antérieur d'hypophyse qui aurait donné à Harold Simon de bons résultats.

Le chlorure de potassium, pour des raisons vues précédemment (troubles métaboliques) fut utilisé par Laurent et Walther. Ce sel est donné à hautes doses, 10 g. et plus per os. Mais l'action de ce produit est fugace; d'autre part, étant donné les fortes doses qu'il faut employer pour élever le taux du potassium dans le sang, les malades ne peuvent souvent pas le supporter et présentent de la diarrhée, des nausées, parfois

même on a des accidents graves comme une hépatonéphrite (Vasilesco).

Puis c'est alors qu'invoquant l'action de l'ésérine (ou physostigmine) sur l'empoisonnement par le curare, dont la ressemblance clinique avec la myasthénie est grande, Mary Walker l'utilisa dans le syndrome myasthénique. Elle obtint une amélioration très nette dans un premier cas, mais ne put donner des doses suffisantes par suite des troubles digestifs que provoquait l'ésérine. C'est alors qu'elle utilisa un produit dont la formule chimique se rapproche beaucoup de l'ésérine mais qui est beaucoup moins toxique, la prostigmine.

CHAPITRE II

ACTION DE LA PROSTIGMINE

A) *Etude de la Prostigmine.*

1° *Définition.* — La prostigmine est un alcaloïde synthétique très voisin de l'ésérine, qui est une substance vagomimétique.

L'étude chimique de l'ésérine faite par Aeschliman et Reinert a montré que l'action pharmacologique dépend du groupement de l'ester de l'acide méthyl carbamique et que tous les esters phényliques de cet acide ont la même action.

Ces auteurs ont varié d'une part le groupement de l'acide carbamique et, d'autre part, le groupement phénylique jusqu'à l'obtention d'un corps chimique qui avait bien l'action vagomimétique de l'ésérine sans présenter sa toxicité qui est la prostigmine, c'est : l'ester diméthyl-carbamique du m-oxyphényl triméthylammonium-méthylsulfate dont la formule chimique correspond à



2° *Historique.* — Ce produit a tout d'abord été utilisé en chirurgie dans les parésies intestinales post-opératoires; son action permettait de réveiller le péristaltisme intestinal.

Ainsi que nous l'avons vu, c'est Mary Walker qui utilisa, en 1934, pour la première fois, la prostigmine dans le traitement de la myasthénie.

C'est en se basant sur l'antagonisme du curare et de l'ésérine qu'elle essaya la prostigmine dont la toxicité était beaucoup moindre que celle de l'ésérine.

Depuis, de nombreux auteurs ont également employé cette médication dans la myasthénie.

Au début, c'est surtout en injections que le produit fut utilisé. Parmi ces auteurs on peut citer Blake Pritchard qui, en 1935, publia le résultat étonnant qu'il obtenait grâce à l'emploi de la prostigmine dans des cas de myasthénie grave.

Kostakow, Verbrést, Laurent, Porta, Bergami, ont signalé également l'effet à peu près constant de la prostigmine dans la myasthénie.

Laurent et Walker, Mitchell et Schwab, étudièrent l'effet de cette médication lorsqu'elle est prise par voie buccale.

Bini l'utilisa par la voie veineuse dans un cas grave de suffocation par paralysie des muscles respiratoires chez un myasthénique.

De nombreuses études furent faites alors sur la prostigmine, afin d'élucider son mécanisme d'action sur la myasthénie, que nous allons examiner à présent.

Tout d'abord nous commencerons par l'étude pharmacodynamique : d'une part, l'action de la prostig-

mine sur les différents appareils de l'organisme chez l'homme, d'autre part, son antagonisme avec le curare et son action inhibitrice sur la choline-estérase.

B) *Etude Pharmacodynamique.*

1° *Action vagomimétique.* — Rappelons tout d'abord que comme l'ésérine, la pilocarpine et la série de la choline, la prostigmine est une substance vagomimétique. Etudions cette action sur les différents appareils.

a) *Action sur l'appareil circulatoire.* — L'injection de prostigmine provoque une bradycardie sinusale. Le ralentissement du rythme cardiaque serait dû, d'après Donatelli, à une double action de la prostigmine, une première périphérique sur les terminaisons intra-cardiaques du X et une action centrale sur le centre déresseur bulbaire.

b) *Action sur l'appareil respiratoire.* — La prostigmine provoque une stimulation des muscles de Reissensen pouvant aller jusqu'à provoquer un véritable asthme expérimental avec arrêt de l'hématose. Il faut d'ailleurs signaler tout de suite que c'est là un phénomène exceptionnel. D'autre part, ce spasme peut être levé soit par action d'un sympathomimétique comme l'adrénaline ou l'éphédrine, soit par action d'un parasympholytique comme l'atropine.

c) *Action sur l'appareil digestif.* — Cette action fut connue avant même que l'on utilise la prostigmine dans la myasthénie.

La prostigmine augmente le péristaltisme intestinal et accroît les sécrétions digestives, ainsi d'ail-

leurs que toutes les sécrétions, même la sécrétion sudorale bien que celle-ci soit sous la dépendance du sympathique.

d) *Action sur la diurèse.* — Cette dernière est également augmentée sous l'action de la prostigmine.

e) *Action sur l'appareil oculaire.* — La prostigmine a un pouvoir d'excitation sur le nerf moteur oculaire commun qui fait partie du parasymphatique. C'est ce qui explique son action sur la diplopie due à la paralysie du III qu'elle fait disparaître. Elle provoque également le rétrécissement de la pupille (myosis). Enfin la prostigmine stimule le muscle ciliaire et peut aller jusqu'à provoquer un spasme de l'accommodation que l'on peut faire disparaître par l'atropine.

Quant à l'action de la prostigmine sur l'appareil nerveux et sur l'appareil musculaire, c'est en étudiant son action anticurare d'une part et son action anticholine-estérasiqne d'autre part, que nous les exposerons.

2° *Action anticurare et action sur le système nerveux en général.* — C'est l'action anticurare de l'ésérine et par là même celle de la prostigmine qui a permis d'utiliser celle-ci dans la myasthénie dont le syndrome clinique ressemble d'une façon frappante à l'intoxication curarique.

De nombreux auteurs ont étudié les effets réciproques du curare et de la prostigmine, en particulier Grace Briscoe qui fit des expériences sur le quadriceps du chat.

L'étude des myogrammes lui a permis d'en tirer les conclusions suivantes :

a) La prostigmine et le curare ont isolément une action dépressive sur le muscle mais avec cette différence capitale que pour la première drogue le phénomène ne se manifeste qu'avec un courant de fréquence supérieure à 75 excitations par seconde, tandis qu'avec le curare il se manifeste avec n'importe quelle fréquence.

b) La deuxième conclusion qui est du point de vue pratique la plus importante est la suivante : l'action dépressive de ces deux substances est réversible et leurs effets s'annulent mutuellement.

D'autre part, on sait depuis la découverte de la chronaxie que l'action paralysante du curare est due à un hétérochronisme du nerf et du muscle ou encore à une non-concordance entre les vitesses d'excitabilité du nerf et du muscle par augmentation de la chronaxie musculaire.

De même la paralysie curarique semble résider dans la plaque myoneurale.

On peut à présent se demander comment agit la prostigmine ?

Celle-ci semble diminuer la chronaxie du muscle et rétablit ainsi l'isochronisme aussi bien dans l'intoxication curarique que dans la myasthénie.

On peut aussi conclure que son action s'exerce au même niveau que celle du curare, c'est-à-dire la plaque myoneurale.

On peut également se demander comment la prostigmine arrive à diminuer la chronaxie du muscle.

C'est ce que nous essayerons d'élucider en étudiant l'action anticholine-estérasique de la prostigmine.

L'action de la prostigmine sur les autres éléments du système nerveux nous intéresse beaucoup moins.

Sur le ganglion sympathique elle a une action dépressive.

Les réflexes tendineux sont affaiblis après injection de prostigmine.

Cet effet dépressif se manifeste également dans son antagonisme avec la strychnine. De même la prostigmine renforce l'action anticonvulsivante de l'acétylcholine.

3° *Action anticholine-estérasique.* — On considère actuellement l'acétylcholine comme la substance intermédiaire intervenant dans le mécanisme de l'excitation neuro-humorale (Loewi). L'excitation du X aurait pour effet de transformer localement la choline peu active des tissus innervés ou des humeurs, en acétylcholine 1.000 fois plus active. Mais à son tour l'acétylcholine va s'hydrolyser facilement dans l'organisme sous l'action d'un ferment en choline et acide acétique. Ce ferment est la choline-estérase.

Dans la myasthénie cette hydrolyse se fait probablement très rapidement par suite d'une trop grande activité de cette choline-estérase; cette activité a été dosée dans le sang par de nombreux auteurs (Stadie et Jones, Hall et Lucas) avant et après injection de prostigmine et d'une façon indirecte, en déterminant la quantité d'acétylcholine détruite qui est proportionnelle à l'activité du ferment.

Ils ont tous constaté que l'activité de la choline-

estérase était diminuée après injection de prostigmine.

En débarrassant ensuite le sang de la prostigmine introduite, l'activité choline-estérasique reprenait son taux initial.

La prostigmine agit donc en inhibant l'action du ferment sans détruire celui-ci. Son action est donc partielle et reversible.

C) *Action de la Prostigmine dans la myasthénie.*

Ainsi que l'ont signalé MM. Laruelle, Massion, Vermory et Moldaver, la prostigmine agit à petites doses, sur la faiblesse musculaire qu'elle fait disparaître et à doses plus fortes, sur la courbe de fatigabilité qu'elle améliore.

1° Etudions tout d'abord l'effet de la prostigmine sur le syndrome lui-même.

a) Sur les signes cliniques. — Lorsqu'on injecte 1 cm³ de prostigmine dans une forme de myasthénie d'intensité moyenne, on observe les faits suivants : environ 1/2 heure après, le malade peut relever la paupière supérieure; son faciès s'anime et le masque myasthénique disparaît ou, en tous les cas, il n'en subsiste que quelques traces; la bouche se referme. D'autre part, si à ce moment on donne à manger au malade, celui-ci arrive à mastiquer normalement sans éprouver de fatigue et à terminer ainsi son repas. Le malade peut lire à haute voix durant un long moment avant qu'apparaissent des difficultés dans l'articulation des mots.

La diplopie disparaît souvent, mais cependant elle est plus tenace que les autres signes.

Au niveau des membres supérieurs, la force musculaire revient; c'est ainsi que le malade peut serrer la main qu'on lui tend avec une certaine vigueur, mais on met mieux en évidence cette force par les épreuves au dynamomètre. C'est ainsi que chez notre malade, elle était au début avant tout traitement de 30 kgs à droite et de 20 kgs à gauche, elle était montée, depuis qu'il est traité, à 35 kgs des deux côtés.

Mais surtout la courbe dynamométrique est nettement améliorée. Au début, après 3 ou 4 contractions, la force diminuait très rapidement tandis qu'actuellement, depuis que le malade a été soumis au traitement par la prostigmine, ce n'est seulement qu'après la 10^e contraction qu'apparaît la fatigabilité.

Au niveau des membres inférieurs, la réapparition de la force musculaire se traduit par la possibilité qu'a le malade de se lever et même de se promener. Ainsi dans notre observation le malade qui, à son entrée, était confiné au lit, va se promener actuellement tous les jours dans le jardin de l'hôpital.

Enfin l'état général des malades est nettement amélioré; ils augmentent rapidement de poids; ils peuvent ainsi reprendre une certaine activité alors qu'auparavant il leur était impossible d'accomplir le moindre effort tellement leur asthénie était intense.

b) Sur les troubles métaboliques. — Un seul examen semble fournir des résultats intéressants, témoignant ainsi de l'effet de la prostigmine, c'est celui de l'acide lactique; on sait que celui-ci est le produit de déchet qui apparaît après un travail musculaire.

Chez le myasthénique, le taux de l'acide lactique est nettement plus élevé que chez un sujet normal qui accomplirait le même travail musculaire, mais surtout il met plus longtemps pour revenir au taux initial.

Lorsqu'on injecte de la prostigmine à un myasthénique à qui on demande d'accomplir 1/2 heure après l'injection, un certain travail, on observe les mêmes variations du taux de l'acide lactique que chez un sujet sain.

Quant à la créatine et la créatinine, il ne semble pas que la prostigmine influencerait leur taux.

c) Sur les troubles électriques. — Par contre l'action de la prostigmine sur les troubles électriques est nettement démontrée.

C'est ainsi que la réaction myasthénique de Jolly disparaît après injection de prostigmine.

La chronaxie qui est nettement augmentée chez un myasthénique après téτανisation directe du muscle, devient normale lorsqu'il a reçu au préalable une piqûre de prostigmine.

Enfin l'étude du myogramme obtenu après excitation du nerf moteur à une fréquence supérieure à 40 excitations par seconde, montre chez le myasthénique une chute rapide de la courbe. Si on lui injectait auparavant de la prostigmine, on n'observerait plus de modifications du myogramme.

1) Quand et pendant combien de temps se manifeste l'effet de la prostigmine?

2) Cet effet est-il proportionnel à la dose et à la voie d'introduction du médicament?

3) D'autre part son intensité est-elle variable avec le degré de gravité de la maladie?

4) La prostigmine peut-elle guérir définitivement les malades atteints de myasthénie chez qui on pourrait arrêter alors tout traitement?

5) Peut-on enfin continuer l'administration de la drogue sans que celle-ci perde de son activité thérapeutique?

Ce sont là des questions qui se posent pour toute médication et qui méritent d'être examinées de près en ce qui concerne la prostigmine.

Auparavant il faut tout d'abord signaler que la prostigmine est présentée au public sous deux formes :

1) ampoules de 1 cm³ en solution à 1/2 p. 1000, soit 0,5 mg. de prostigmine par ampoule;

2) comprimés à 15 mg. pour la voie buccale.

Les réponses aux deux premières questions sont différentes selon précisément le mode d'administration de la drogue.

En effet l'action de la prostigmine en injections se fait sentir très rapidement, environ 1/4 d'heure après son introduction et son effet va augmenter progressivement pour atteindre son maximum en 3/4 d'heure; mais, cette activité va disparaître aussi rapidement qu'elle est apparue et environ 4 heures après l'injection, l'état du malade revient au même point qu'avant la piqûre.

L'effet est encore plus rapide, instantané peut-on dire lorsque la prostigmine est injectée par voie veineuse qui fut utilisée par Bini dans un cas de paralysie des muscles respiratoires au cours d'un syndrome myasthénique.

Par la bouche, l'effet de la prostigmine met plus

longtemps pour se manifester mais, par contre, il met plus de temps pour disparaître, environ 6 heures après l'absorption du médicament. De plus, en donnant des doses que l'on variera selon les cas, on arrive par cette voie à maintenir un certain état d'imprégnation de l'organisme, permettant ainsi d'obtenir une certaine activité continue de la drogue. Aussi cette voie est-elle de plus en plus employée actuellement alors qu'au début du traitement de la myasthénie par la prostigmine, on utilisait seulement le produit injectable.

L'intensité de l'effet produit par la prostigmine est d'autant plus forte que le syndrome myasthénique est moins grave; d'autre part l'intensité est proportionnelle à la dose administrée.

Ici aussi il faut tenir compte de la voie d'introduction de la drogue. En injection, la courbe de l'intensité de l'effet prostigminique dessine un clocher tandis que per os cette courbe tend vers un plateau, ce qui est encore un avantage en faveur de cette dernière voie d'introduction.

Faudra-il tenir compte de l'âge des malades pour doser l'effet de la prostigmine?

Il semble que les enfants supportent très bien cette médication et les doses qu'il leur faut sont très proches de celles employées chez l'adulte, comme c'est le cas dans notre observation II.

Ainsi que nous l'avons vu plus haut, l'effet de la drogue s'épuise au bout d'un certain temps, d'où la nécessité de poursuivre l'administration du médicament, sinon les troubles réapparaîtront.

Mais on peut se demander si on peut, après un

traitement plus ou moins continu, obtenir une guérison véritable qui permettrait d'arrêter l'emploi de la prostigmine.

Bien que certains auteurs comme Stieffer, Bahague (observation II) aient signalé des cas de guérison définitive, il ne semble pas que la prostigmine agisse sur la cause même de l'affection; elle intervient seulement sur les symptômes myasthéniques, pendant son passage dans l'organisme.

D'autre part, devant ainsi poursuivre longtemps l'administration de cette médication peut-on craindre l'apparition du phénomène d'accoutumance qui se traduirait tout d'abord par la nécessité d'augmenter les doses, puis par la diminution de l'effet de la prostigmine malgré l'emploi de doses élevées?

Il ne semble pas que ce phénomène se produise; cependant, comme le proposent Walker et Laurent, il y aurait avantage à donner au début des petites doses que l'on augmente ensuite progressivement, ce qui permettrait de donner le maximum d'efficacité au traitement.

Bien plus lorsque l'organisme a été sous l'effet de la drogue pendant un temps plus ou moins long, on peut prudemment essayer de diminuer les doses et n'utiliser que la voie buccale; c'est ce que nous avons fait chez notre malade de l'observation I.

2° Actions secondaires de la prostigmine. — De même que l'on pouvait craindre le phénomène d'accoutumance, étant donné les doses élevées et longtemps poursuivies de prostigmine dans le traitement de la myasthénie, et dont nous venons de voir la

crainte dissipée, de même on peut se demander et pour la même raison, si on ne doit pas se méfier des actions secondaires de la drogue.

Etant donné la faible toxicité de la prostigmine, il ne semble pas qu'il y ait à craindre l'apparition de phénomènes secondaires; d'ailleurs s'ils survenaient ils seraient toujours bénins; de plus on possède, dans notre arsenal thérapeutique, deux produits qui nous permettent de lutter contre eux, ce sont : l'atropine en injection et l'éphédrine qui est active par voie buccale.

Examinons maintenant rapidement ces actions secondaires. Elles peuvent se manifester au niveau du tube digestif, de l'appareil respiratoire, des yeux.

a) Troubles digestifs. — Ce sont les plus fréquents; on peut voir apparaître, chez certains malades, des coliques, de la diarrhée, plus rarement des vomissements. Parfois les malades se plaignent de brûlures gastriques après absorption de plusieurs comprimés à la fois.

b) Troubles respiratoires. — Beaucoup plus rares que les précédents; ils consistent en une sensation d'étouffement transitoire qui est dû à un spasme des muscles bronchiques, véritable asthme expérimental.

c) Troubles oculaires. — De même on peut voir, d'une façon exceptionnelle il est vrai, se produire un spasme des muscles de l'accommodation.

Mais, rappelons-le, ces troubles ne peuvent constituer de contre-indications au cours du traitement, ni obliger à arrêter celui-ci.

Il faut tout simplement ou diminuer les doses, ou,

si on a eu soin d'augmenter celles-ci progressivement, associer au traitement des antagonistes de la prostigmine comme l'atropine qui est un antagoniste direct, ou l'éphédrine qui est un antagoniste indirect.

Nous allons maintenant exposer la ligne de conduite générale du traitement qui permettra, dans la plupart des cas, d'éviter les effets secondaires de la prostigmine.

D) Conduite du traitement.

Il est évident que la conduite du traitement sera variable selon le degré de gravité du syndrome myasthénique.

D'autre part, il faudra tenir compte de la sensibilité des malades à l'égard de la prostigmine. Aussi faudrait-il toujours commencer par les petites doses, quitte ensuite à les augmenter progressivement si l'amélioration obtenue n'était pas notable.

Il faudra également au début du traitement que le malade soit l'objet d'une surveillance médicale, afin de compléter le traitement par des injections d'atropine, si des actions secondaires survenaient, ou au contraire, si l'effet de la médication tardait à se manifester, on augmenterait progressivement les doses pour les raisons que nous avons vues plus haut.

1) Ces précautions étant prises nous allons exposer la ligne de conduite générale dans un cas de syndrome myasthénique de moyenne intensité.

On utilisera au début, afin d'obtenir un effet rapide, la voie intra-musculaire : on fera 2 injections par jour, une ampoule le matin au réveil, une

deuxième ampoule le soir, soit 1 mg. par 24 heures.

Si, malgré cette dose, le malade éprouvait encore un certain degré d'asthénie, on pourrait intercaler une troisième ampoule, par exemple avant le déjeuner de midi.

Très souvent avec cette quantité le malade est très nettement amélioré. Toutefois, si l'on observait une réapparition de la fatigue au cours de la journée, on pourrait ajouter 2 à 3 comprimés par jour entre les injections.

Ainsi, en tâtonnant, on finira par trouver la dose optima que l'on maintiendra pendant un certain temps, 3 à 4 semaines et même davantage.

Puis on diminuera très prudemment les doses en supprimant par exemple une injection sur trois qu'on remplacera par la prise de 1 ou 2 comprimés par la bouche. Mais la moindre reprise de la fatigabilité nécessitera le retour à la dose primitive.

On arrive souvent ainsi à supprimer l'administration de la prostigmine en injections qui sera prise seulement par la bouche : 6 comprimés par jour, soit en 3 fois, soit 1 comprimé toutes les 2 heures.

L'effet de la prostigmine pourra encore être renforcé par l'adjonction de comprimés d'éphédrine : 2 à 4 comprimés à 1 cg. par 24 heures.

2) Traitement dans un cas de syndrome myasthénique grave. — On observera ici d'une façon encore plus rigoureuse, les règles énoncées en tête de ce chapitre. De plus le malade devra garder le lit, du moins au début.

Il ne faudra pas s'étonner des doses souvent consi-

dérables que l'on est obligé d'administrer pour obtenir un résultat notable.

On arrive progressivement jusqu'à injecter 9 à 10 cm³ par jour comme dans notre cas.

On maintiendra la dose optima plus longtemps que dans le cas précédent.

Etant donné les doses élevées employées, on complètera le traitement par l'injection de 1/4 de mg. de sulfate d'atropine que l'on renouvellera une deuxième fois dans la journée, si c'est nécessaire.

On pourra aussi utiliser, pour combattre les actions secondaires de la prostigmine, l'éphédrine qui est active par voie buccale.

Ayant maintenu pendant longtemps la dose optima, on arrive même, dans ces cas graves de myasthénie, et grâce à une sorte d'imprégnation de l'organisme obtenue par les doses élevées du début, à diminuer progressivement celles-ci. On parvient, comme dans le cas de notre observation, à ne plus administrer la prostigmine que par voie buccale.

3) Cas d'un syndrome myasthénique léger. — Dès le début, on pourra utiliser la voie buccale; le malade prendra 2 à 3 comprimés de prostigmine par 24 heures, dont l'action sera encore renforcée par la prise d'autant de comprimés d'éphédrine dosés à 1 cg.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Nous allons tout d'abord exposer l'observation de notre malade qui a été le point de départ de ce travail.

Observation I

M. Germain Vit., âgé de 49 ans, magasinier, est entré dans le service à la Pitié le 16 février 1939, pour un ptosis de la paupière droite.

Le début de l'affection remonte au mois de mars 1938. A cette époque, il ressent une asthénie progressive accompagnée d'une chute de la paupière supérieure droite. Il consulte à l'Hôpital Rothschild où on lui dit que ses troubles sont dus à une atteinte de son état général et on lui donne un traitement qu'il ne peut préciser. En juillet de la même année, il consulte un autre médecin qui pose le diagnostic de sinusite et le soigne en conséquence. En même temps le malade interrompt son travail et se repose jusqu'à la fin du mois d'août. Au début de septembre il se trouve très amélioré, le ptosis a disparu ; il ne se sent plus fatigué et reprend son travail. Il le continue facile-

ment, se sentant guéri, jusqu'au mois de janvier 1939.

Les troubles réapparaissent alors identiques à la première poussée. C'est une sensation de fatigue générale qui s'accroît progressivement, s'accompagne d'anorexie, d'insomnie, en même temps que le ptosis droit fait sa réapparition.

Examiné à ce moment, le médecin constate une fatigue générale extrême, une faiblesse plus marquée du côté gauche, un ptosis droit, seule atteinte de la musculature oculaire. Par ailleurs, les réflexes sont normaux, la tension à 16/9.

Un mois plus tard, il se décide à entrer à l'hôpital.

Dans ses antécédents on retrouve une affection hépatique mal déterminée datant de cinq à six ans, sans ictère, sans antécédents éthyliques; une hypertension probablement ancienne qui s'est élevée jusqu'à 21/10 en 1938 et pour laquelle il ne semble pas avoir suivi de traitement; une injection de sérum antitétanique, faite il y a 10 ans, a déterminé des accidents sériques de type urticarien et depuis le malade prétend se sentir moins bien.

Il est marié; sa femme est bien portante et n'a pas fait de fausse-couche; il a une fille bien portante.

A son entrée on se trouvait en présence d'un malade confiné au lit. Il ne pouvait ni se lever, ni marcher, ni s'asseoir dans son lit. La mastication était impossible; il pouvait à peine avaler et était très gêné pour boire. L'asthénie était extrême, la parole difficile et embarrassée. Le visage était atone, asymétrique par suite de l'aplatissement du côté droit avec déviation de la bouche du même côté, déviation que le malade dit avoir existé de tout temps. La bouche restait entr'ouverte, sans écoulement de salive. Les paupières supérieures restaient mi-closes, le ptosis, d'abord limité au côté droit, s'était très rapidement bilatéralisé. Ce ptosis était d'ailleurs variable

au cours de la journée, avec des phases d'amélioration sans horaire précis. Il s'y ajoutait une diplopie inconstante.

Examen ophtalmologique. — Réflexes pupillaires normaux, diplopie croisée au verre rouge qui montre une paralysie des droits internes. Au total paralysie de la 3° paire, mais le malade étant strabique, il est difficile de dire s'il y a vraiment paralysie; fond d'œil normal. Fait caractéristique, l'asthénie se manifestait en particulier par le fait que, debout, le malade ne pouvait ouvrir les paupières. Le mouvement devenait possible dans la position couchée.

Les réflexes tendineux étaient normaux. Les réflexes cutanés plantaires se faisaient en flexion des deux côtés. La sensibilité était normale. La force musculaire était légèrement diminuée, mais surtout à l'examen dynamométrique on notait une fatigabilité extrême, la force de la contraction diminuait énormément après quelques efforts.

A l'examen général, on notait une pigmentation assez légère, diffuse sans atteinte des muqueuses, qui existerait d'ailleurs depuis longtemps. Le foie, augmenté de volume, déborde en effet les fausses côtes de quatre travers de doigts. Poumons normaux. Cœur régulier. Pouls à 80. Diamètre du cœur et de l'aorte normaux. Tension artérielle 15/11. L'examen du crâne à la radio montre une hypertrophie de la clinoïde postérieure 1,5/1,1. Une radiographie du thorax ne montre pas d'ombre thymique. L'examen sérologique du sang est négatif. Dans les urines, ni sucre, ni albumine. Poids : 73 kg. 200 pour 1 m. 78.

Traitement. — Pendant son séjour dans le service, le malade a d'abord reçu quelques injections d'acécoline et

de cyanure. Puis on le mit à la prostigmine à doses croissantes.

Une première série comprenant par jour : 4 ampoules à 1 cm³ par voie intramusculaire et 2 comprimés pendant 10 jours.

Une deuxième série comprenant : 5 ampoules par jour, soit 2 mg. 5, pendant 10 autres jours.

Une troisième série de : 9 ampoules, soit 4,5 mg. en trois fois dans la journée avant les repas, pendant 28 jours. On leur ajoute 4 comprimés par jour, soit 60 mg.

Depuis le 21 mai, le malade reçoit chaque jour :

6 ampoules en trois fois et

6 comprimés,

auxquels on ajoute des cures espacées de génatropine.

Depuis son entrée, le malade a commencé par perdre progressivement du poids, passant de 73 kg. 200 à son entrée, à 68 kg. 500 au milieu du mois. Mais, par la suite, son état général s'est amélioré et son poids s'est relevé; il est actuellement de 71 kg.

La tension artérielle s'est modifiée, la maxima s'est élevée à 16 en janvier; depuis elle se maintient à 13,5 à 14; la minima tend à s'abaisser, passant de 10 à 8,5 actuellement.

La gêne de la mastication a disparu ainsi que le ptosis, d'abord de façon transitoire aussitôt après l'injection de la prostigmine, puis de façon permanente surtout depuis la prise du médicament par ingestion à doses fractionnées. au cours de la journée.

Actuellement le malade se lève, marche et va se promener dans le jardin. La force musculaire est améliorée; au dynamomètre elle était au début de 30 kg. à droite, de 20 kg. à gauche; elle est actuellement de 35 kg. des deux côtés et la courbe dynamométrique est améliorée.

Une première tentative de diminution des doses de

prostigmine a provoqué une reprise relative de l'asthénie. Nous l'avons aussitôt remis aux doses initiales.

Mais nous n'avons pas craint de renouveler notre tentative qui fut couronnée de succès puisque progressivement, nous sommes arrivés à diminuer ces doses et qu'actuellement il ne prend plus que 7 à 8 comprimés de prostigmine par jour et que nous avons cessé les injections.

A la suite des événements extérieurs de ces derniers temps, le malade a été évacué; on a eu soin de lui fournir une provision de comprimés de prostigmine.

Nous venons de recevoir une lettre de ce malade, nous priant de lui procurer le médicament, car, dit-il, celui-ci a été « son sauveur » dont il ne peut plus se passer et que la provision est près d'être épuisée.

Observation II

*La deuxième observation concerne un cas qui a été présenté par le Dr Béhague à la Société de Neurologie le même jour que le nôtre et publié dans la *Revue Neurologique* du mois de juillet 1939.*

Il s'agit d'un jeune garçon de quatorze ans dans les antécédents duquel aucune particularité n'est digne d'être relevée, sauf cependant un état infectieux du tube digestif qui, à plusieurs reprises, entraîna de l'ictère.

Il est amené à la consultation de l'hôpital le 25 mars 1938 par le Dr Mauger qui soigne sa famille depuis longtemps.

Cet enfant, qui était dans les premiers de sa classe tant en étude qu'en gymnastique, depuis quelque temps est las, sans activité, indolent. Les maîtres se plaignent

de ce « qu'il s'endort » pendant les cours; ses parents remarquent qu'il ne se lève pas volontiers d'une chaise et qu'il se fatigue en mangeant. La fin du repas est tout à fait pénible; sa mâchoire inférieure tombe et il est obligé de la remonter avec la main. C'est ce symptôme qui prouve au père et à la mère que la fatigue de l'enfant est réelle et les invite à prendre conseil médical.

A l'examen on se trouve en présence d'un enfant aux épaules tombantes, à la tête inclinée en arrière, le corps affaissé, les yeux à peine ouverts devenant rapidement mi-clos.

Il n'y a cependant ni paralysie, ni même parésie, mais une fatigue avec perte graduelle d'énergie qui paraît empêcher toute action après une répétition en série du même effort. Le film montre ce fait d'une façon typique. Lors de la fermeture répétée des paupières, les yeux une première fois sont ouverts bien grands, puis un peu moins et, après dix ou douze efforts, ils restent clos. Bien que les contractions musculaires se dessinent à ce moment, elles n'ont plus la puissance nécessaire pour entr'ouvrir la paupière supérieure qui reste abaissée.

Après un peu de repos, l'enfant, avec joie, sort de cette courte cécité; mais après quelques efforts, les paupières tombent en occlusion pour une nouvelle période.

Si on demande à l'enfant de mâcher, même à vide, la fatigue survient rapidement et la bouche reste béante après quelques déglutitions.

Inutile de dire que toute promenade est impossible et, bien entendu, tout cours de gymnastique où cependant brillait particulièrement le jeune garçon.

Enfin, lorsqu'il se livre à des exercices de lecture à haute voix, après avoir lu environ une page de in-quarto courant, la parole diminue de netteté, les « r » ne roulent plus, la langue s'embarrasse, l'articulation devient

sussurement, le sussurement bafouillement et, enfin, on obtient un bruit inintelligible et monotone.

La fatigabilité est variable, la matinée d'ordinaire est bonne, mais au cours du déjeuner, les malheureux parents relèvent les premiers symptômes; ceux-ci sont très marqués au cours des classes de l'après-midi et le diner est lamentable.

Il est à remarquer que, comme l'a signalé Buzzard, la fatigue existait surtout dans les muscles dont la contraction répétée est exigée, par exemple les muscles masticateurs; mais elle existe aussi dans les autres muscles et surtout dans ceux des paupières.

Venait-on à commander plusieurs fois de suite l'ouverture et la fermeture de la bouche, en même temps que celle-ci devenait de plus en plus difficile, la paupière supérieure (cependant au repos) tombait peu à peu et un véritable ptosis s'installait. Il en était de même si l'on exigeait des contractions répétées du poing ou de l'avant-bras.

Le ptosis est symétrique, à peine parfois il est plus marqué d'un côté. Il est presque constant, sauf le matin au réveil.

Il n'y a ni diplopie, ni strabisme, ni secousses nystagmiques dans tous les regards. La pupille réagit bien à la lumière et à l'accommodation à la distance; mais cependant si l'on répète l'épreuve du regard d'un doigt alternativement éloigné ou rapproché de l'œil, après un certain temps se produit une inégalité pupillaire qui cesse avec le repos.

Le faciès myasthénique chez notre jeune malade est typique, avec plissement du front et bascule de la tête en arrière, atonie au contraire dans toute la partie de la face qui est inférieure aux plis naso-géniens.

Mais, en aucun point du corps, il n'existait de paralysie vraie.

Les réflexes tendineux existent tous, mais ils s'épuisent et disparaissent après une série d'excitations, que ce soit au niveau des rotuliens comme à celui des achilléens, des bicipitaux ou des tricipitaux, les autres étant trop délicats à apprécier pour juger de leur valeur.

Quant aux contractions idio-musculaires recherchées par percussion directe des muscles, elles s'épuisent elles aussi et disparaissent bientôt. Le réflexe nauséeux persiste; il ne nous paraît pas possible de rechercher s'il s'épuise comme les autres, tant il est pénible pour ce jeune malade déjà si-fatigué.

Pour terminer, signalons qu'en aucun point du corps nous n'avons relevé de secousses fibrillaires, ni troubles de la sensibilité; il n'y avait pas d'anomalie dans la pigmentation cutanée ou muqueuse.

L'évolution a montré l'aggravation de tous les symptômes; surtout marquée par la difficulté de la déglutition; bientôt le dîner du soir devient totalement impossible. Au déjeuner, l'enfant s'engoue, puis avale de travers et les crises de toux qui sont ainsi déterminées le fatiguent au delà de tout.

Il ne lit plus trois lignes sans bafouiller, sa mâchoire tombe. Il ne peut presque plus marcher.

Son état était des plus graves et inspirait les plus grandes inquiétudes.

Un examen électrique fait par le D^r Bourguignon a montré une réaction myasthénique intense.

Traitement. — Le traitement par la prostigmine fut appliqué dès le 11 décembre sous forme d'injection intramusculaire quotidienne de 1/2 mg. durant dix jours.

Après une semaine de repos, une deuxième série de dix-huit injections fut instituée, mais cette fois de 1 mg. chacune.

Dès ce moment un mieux sensible fut accusé aussitôt après l'injection par le jeune malade.

Mais le mieux-être ne durait pas. C'est ainsi qu'après l'injection, le jeune homme pouvait lire à haute voix presque une page sans être gêné, mais deux heures après, il bafouillait après dix lignes.

Après une nouvelle période de repos, une série de vingt injections de 2 mg. par jour (soit quatre ampoules par jour) fut suivie d'une amélioration plus marquée encore et notamment d'une plus grande facilité pour ingérer les aliments. En même temps, l'action de la prostigmine n'était plus aussi fugace; le mieux était perçu pendant au moins une demi-journée.

C'est durant ces soins que fut exécutée la deuxième partie du film, quinze jours après le début du traitement à 2 mg. en injections par jour.

Cette série terminée, le traitement fut poursuivi, mais par voie buccale seulement. L'enfant prit chaque jour un comprimé de 15 mg. de prostigmine durant dix jours. Il se reposait dix jours et en reprenait ensuite. En tout il prit quarante comprimés à 15 mg.

Après la première série de ces séries d'ingestion, le mieux s'accrut considérablement et quinze jours après son début, la troisième partie du film fut clichée.

Depuis le 15 avril tout traitement a été supprimé.

Le D^r Béhaque conclut en soulignant les points suivants :

1° L'action de la prostigmine est plus grande en ingestion qu'en injection;

2° Il est utile de donner rapidement des doses progressivement croissantes; dans le cas présent un enfant de treize ans et demi a reçu le médicament à doses d'adulte;

3° Depuis le 15 avril, l'enfant n'a plus reçu aucune médication. On peut donc parler chez lui de guérison. Nous n'avons pas rencontré de cas où le fait analogue ait été signalé.

CONCLUSIONS

1° Nous possédons actuellement un médicament spécifique de la myasthénie qui est la prostigmine.

Ce médicament peut même servir de test pour le diagnostic différentiel de la myasthénie.

2° Afin de tâter la sensibilité des malades, on commencera par l'administration de petites doses qu'il faudrait augmenter progressivement sans attendre, si on n'obtenait pas d'amélioration nette, car l'effet de cette médication se fait sentir très rapidement.

D'ailleurs il ne faut pas craindre les effets secondaires de la prostigmine, celle-ci étant peu toxique même à fortes doses; de plus si des troubles survenaient, ils seraient bénins et on les combattrait alors facilement par des injections de sulfate d'atropine.

3° La meilleure voie d'absorption est la voie buccale.

Cependant, au début et dans les cas graves, lorsqu'on veut obtenir un effet rapide, on utilisera la prostigmine en injections.

Dès que l'on obtiendra une amélioration notable, on consolidera le traitement par l'emploi de la prostigmine per os dont l'action a l'avantage d'être plus persistante. *

4° Il faut fractionner les doses au cours de la journée, l'effet de la drogue s'épuisant au bout d'un certain temps.

5° S'il existe quelques cas exceptionnels de guérison de myasthénie par la prostigmine, on ne peut considérer ce produit que comme un médicament de substitution et par suite son administration doit être poursuivie d'une façon continue.

Vu : *le Président de la thèse,*
Laignel-Lavastine

Vu : *le Doyen.*
Tiffeneau.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- AESCHLIMAN et REINERT. — *Journal of Pharmacol.*, 1931.
- ALTENBURGER. — Sur l'emploi de la prostigmine dans la myasthénie. *Zeitsch. für. die. ges. Neur. Psych.*, 1938, Bd. 161, pp. 245-246.
- BARGER. — De physiohistigmine à la prostigmine. *The Pharmacol. Journ.*, 29 oct. 1938, pp. 437-438. — *The Chemist. and Druggist.*, 22 oct. 1938, p. 441.
- BASSOE. — Quinine dans la myoclonie, prostigmine dans la myasthénie. — *Journ. of Amer. med. Assoc.*, 15 janv. 1938, vol. 110, n° 3, pp. 201-202.
- BASSOE, RUSSEL, SCHWAB. — La prostigmine dans le traitement de la myasthénie grave avec dystrophie musculaire. Résultats obtenus avec des petites doses répétées. *Arch. de Neur. et de Psych.*, févr. 1937, vol. 37, n° 2, pp. 250-252.
- BINI (L.). — Sur l'emploi de la prostigmine par voie intraveineuse dans la myasthénie. *Académie de Méd. de Rome*, 1937, fasc. 4.
- BOISSEAU, CAZALIS, COUDERC et RIVOIRE. — Un cas de myasthénie amélioré par la prostigmine. *Revue d'Oto-Neuro-Ophth.*, nov. 1937, pp. 603-605.
- BORGES FORTES. — La prostigmine en Neurologie. *Hospital*, nov. 1938, vol. 14, n° 5, pp. 1121-1127.
- BOOTHBY. — Myasthénie grave. Début et évolution de la maladie. *Journ. of Amer. Ass.*, 1934, p. 259.
- BRISCOE (Grace). — Action anticurare d'une substance très voisine de la prostigmine. *The Lancet*, 13 mars 1937, vol. 232, pp. 621-623.
- Antagonisme entre le curare et la prostigmine. Son application au problème de la myasthénie. *The Lancet*, 29 juin 1936, p. 469.
- CHRISTOPHE. — Discussion du travail Marinesco, Sager et Kreindler, recherches sur l'action de la prostig-

- mine dans la myasthénie. *Presse Méd.*, 29 avril 1936, n° 35, p. 722.
- COX (L.). — Myasthénie et conditions à la thérapeutique par la prostigmine. *The Med. Journ. of Australia*, 19 févr. 1938, n° 8, pp. 344-348.
- DAMESKEK. — Travaux sur le mecholyl et la prostigmine. *The New. Engl. Journ. of Med.*, 20 mai 1937, n° 20, p. 907.
- DUVOIR, POLLET, LAYANI, GAULTIER. — Myasthénie d'Erb-Godflam. Recherches biologiques et remarques thérapeutiques. *Presse Médicale*, 26 janv. 1938, n° 8, p. 145.
- EASON, STEDMAN. — La spécificité de la choline-estérase. *The Bioch. Journ.*, oct. 1937, vol. 31, n° 10, pp. 1723-1729.
- EDGEWORTH (Harriet). — L'effet de l'éphédrine dans le traitement de la myasthénie grave. *The Journ. of Amer. Med. Ass.*, 12 avr. 1930, vol. n° 10, p. 1136 et 6 mai 1933.
- EVERTS. — Traitement de la myasthénie par administration orale de la prostigmine. *Bull. Neur. Inst. New-York*, déc. 1935, vol. 4, p. 523.
- FEGLER, KOWARZYK. — Note sur l'antagonisme réciproque entre la physostigmine et le curare. C. R. des séances de la Soc. de Biol., 1938, T. 127, n° 12, pp. 1149-1152.
- FENICIA. — Sur un cas de myasthénie grave traité par la prostigmine. *Minerva Medica*, 27 mai 1937, vol. 1, n° 21, pp. 550-557.
- FORD. — Traitement de la myasthénie grave. *Southern Medical Jour.*, févr. 1937, vol. 30, n° 2, pp. 189-190.
- FRASER, GEORGE, MURPHY. — L'action de la choline-estérase dans la myasthénie grave. *Clinical Science*, 1937, vol. 3, n° 1, pp. 77-89.
- FRASER. — Les aspects cliniques de la transmission des effets des excitations nerveuses par l'acétylcholine. *British Med. Journ.*, 25 juin 1938, n° 4042, pp. 1349-1354.

- FRENDENBERG, REDLICH. — Prostigmine et choline-estérase dans la myasthénie grave. *Arch. exp. de Path. et de Pharmac.*, 1938, vol. 188, pp. 645-649.
- FRIEZ, MARNO. — L'action de la prostigmine dans la myasthénie. *Klin. Wschr.*, 5 sept. 1936, n° 36, p. 1272.
- GAMMON et SCHUEI. — Emploi de la prostigmine comme moyen de diagnostic dans la myasthénie grave. *J. of Am. Med. Ass.*, 7 août 1937, n° 6, p. 413.
- GOODMAN, BRUCKNER. — Thérapeutique par la prostigmine; un succès concernant son emploi oral dans un cas personnel. *Journ. of Am. Med. Ass.*, 20 mai 1937, vol. 108, n° 12, pp. 69-72.
- KAGANNBUCHI. — Sur l'emploi de la prostigmine dans la myasthénie pseudo-paralytique. *Hoknetsu Igakkau Zasshi*, 1936, n° 11, pp. 1233-1236.
- KAHANE-LEVY. — Inhibition de l'hydrolyse de l'acétycholine par le sérum. C. R. des Séances de la Soc. de Biol., 1936, n° 15, pp. 1596-1600.
- KENNEDY et WOLF. — La quinine dans la myotonie et la prostigmine dans la myasthénie. Statistique clinique. *Journ. of Am. Med. Ass.*, 15 janv. 1938, vol. 110, n° 3, pp. 198-202.
- KREMER, PEARSON, WRIGHT. — Action de la prostigmine sur la moelle épinière chez l'homme. *The Journ. of Phys.*, 19 févr. 1937, vol. 89, n° 1, pp. 21-23.
- KRUGER, SHAKER. — Recherches expérimentales sur la prostigmine dans la myasthénie grave. *Deutsch. Zeitsch. für Nervenhe. kun.*, 1938, pp. 154-169.
- LARUELLE, MASSON, VERMORY. — 1) Action de la prostigmine dans un cas de myasthénie à forme de dystrophie musculaire progressive. *Journ. belge de Neuro. et de Psych.*, juin 1937, n° 6, pp. 376-381.
- 2) Effets de l'injection de prostigmine dans un cas atypique de myasthénie. *Bruzelles Med.*, 21 mai 1937, n° 21, p. 792.
- 3) Action de la prostigmine dans la myasthénie et de la quinine dans la myotonie. *Rev. Neur.*, nov. 1937, T. 68, n° 5, pp. 718-727.

- LAURENT, WALKER. — Administration orale et parentérale de la prostigmine et ses analogues dans la myasthénie grave. *The Lancet*, 27 juin 1936, p. 1457, *The Lancet*, 1935, V. 228, p. 1434.
- LEMIEUX, LEBLOND, HADEAU. — Du traitement des myopathies et des myasthénies à propos de 2 cas. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. Univ. de Québec*, sept., 1937, Vol. 2, n° 7, pp. 202-211.
- LHERMITTE. — Action de la prostigmine dans la myasthénie et de la quinine dans la myotonie. *Rev. Neur.*, nov. 1937, t. 68, n° 5, p. 727.
- MACFARLANE. — Myasthénie grave. Son traitement par l'association de prostigmine et de glycocolle, éphédrine. *Glasgow Med. Journ.*, juill. 1937, Vol. 10, n° 1, pp. 7-11.
- MARINESCO, SAGER, KRENDLER. — Recherches sur l'action de la prostigmine dans la myasthénie. *Revue Neurol.*, 1936, t. 65, n° 2, pp. 416-421.
- MARINESCO. — Traitement de la myasthénie bulbo-spinale par la prostigmine associée à la transfusion sanguine et la vitamine C. *Presse Méd.*, 23 févr. 1938, n° 16, p. 298. — *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 15 févr. 1938.
- MASHES, ROMERO. — A propos du traitement de la myasthénie par la prostigmine. *Minerva Medica*, 17 juin 1937, vol. 1, n° 24, p. 643.
- MITCHELL. — Résultat de la thérapeutique par la prostigmine per os. *New. England Journ. Med.*, 21 janvier 1937, vol. 216, pp. 96-97.
- MORISON, ROSENBLUETH. — Action de l'ésérine et de la prostigmine sur les muscles. *Science*, 1936, vol. 84, pp. 551-552.
- NIELSEN (Otto). — Myasthénie grave, pathogénie, diagnostic, traitement par la prostigmine. *Hospital.*, 15 nov. 1938, n° 40, pp. 1095-1105.
- OKINAKA, OSHIMA. — Traitement de la myasthénie par la prostigmine. *Chiryô-Oyobi-Shoko*, mai 1938, n° 219, pp. 6-13.

- PETTE. — Emploi de la prostigmine dans la myasthénie. *Zeitsch. für die ges. Neuro. und Psy.*, 1938, p. 246.
- PRITCHARD, BLACKE. — Utilisation de la prostigmine dans le traitement de la myasthénie grave. *The Lancet*, 23 févr. 1935, p. 343.
- RADOVICI, MISIRHI, SCHACHTER. — Sur un cas de myasthénie traité par la prostigmine. *Bull. Acad. Med. Roum.*, 1939.
- RAVINA. — Thérapeutiques modernes de la myasthénie. *Presse Méd.*, 1935, n° 86, pp. 1674-1675.
- ROBINSON. — Myasthénie grave ayant beaucoup bénéficié de l'adjonction de l'insuline au cours du traitement par la prostigmine. *The Canadian Med. Assoc. Journ.*, nov. 1937, vol. 37, n° 5, pp. 490-491.
- ROSENBLUETH, SIMEONE. — Action de l'ésérine et de la prostigmine sur le ganglion cervical supérieur. *The Amer. Journ. of Phys.*, juin 1938, vol. 122, n° 3, pp. 708-721.
- ROTSCHILD. — Quinine dans la myotonie et prostigmine dans la myasthénie. *The Journ. of the Am. Med. Ass.*, 15 janv. 1938, vol. 110, n° 3, p. 202.
- SAKER. — Recherches cliniques sur l'action de la prostigmine dans la myasthénie. *Deuts. Z. Ner.*, 1938, 146, pp. 138-153.
- SCHEID. — Sur l'emploi de la prostigmine dans la myasthénie pseudo-paralytique. *Der. Nervenarzt.*, avril 1938, pp. 180-186.
- SCHNEIDER. — Traitement prostigminique de la myasthénie. *Monatsch. f. Psych. u. Neur.*, 1936, 94.
- SCHORRE. — Traitement de quelques affections nerveuses, notamment de la myasthénie grave par la prostigmine. *Fortsch. der Therapie*, janv. 1937, 1, pp. 19-27.
- SCHWEITZER et WRIGHT. — Action de l'ésérine, des substances voisines, de l'acétylcholine sur le système nerveux central. *The Journ. of Phys.*, mai 1937, vol. 89, n° 2, pp. 165-197.
- Action antistrychnine de l'acécoline, de la pros-

- tigmine, des substances voisines et de l'excitation du système parasympathique. *The Journ. of Phys.*, août 1937, vol. 90, n° 3, pp. 310-329.
- SCHWEITZER, WRIGHT, STERDMAN. — Mode d'action des ferments anticholine-estérasiques sur le système nerveux central (moelle épinière). *The Journ. of Phys.*, févr. 1938, vol. 92, n° 1, pp. 6-7.
- STADIE, JONES. — Inhibition de la choline-estérase du muscle par la prostigmine. Action de la drogue dans la myasthénie grave. *The Journ. of Clinical Investigation*, juill. 1938, vol. 17, n° 4, pp. 536-537.
- STIEFLER. — Prostigmine dans la myasthénie grave. *Wien. Klin. Wschr.*, 5 mars 1937, pp. 324-326.
- SZALITA. — La prostigmine dans la myasthénie. *Norviny Lekarskie*, 1938, n° 14, pp. 444-446.
- TAGNON. — Myasthénie pseudo-paralytique et son traitement. *Le Scalpel*, 26 févr. 1938, n° 9, pp. 266-270.
- TARLAU. — Prostigmine dans la myasthénie. Rapport de deux cas. *Journ. of Am. Med. Ass.*, 15 oct. 1938, vol. 3, n° 16, p. 1506.
- THORNER, YASKIN. — Traitement de la myasthénie. Rapport de six cas. *The Am. Journ. of the Med. Sciences*, sept. 1937, p. 411.
- VIET, MITCHELL, SCHWAB. — Administration orale de la prostigmine dans le traitement de la myasthénie. *Journ. of Am. Med. Ass.*, 11 déc. 1937, n° 24, pp. 1956-1959.
- WALKER (Mary). — Cas montrant l'effet de la prostigmine dans la myasthénie grave. *Proc. of the Royal of Med.*, avril 1935.
- Traitement de la myasthénie grave par la physostigmine. *The Lancet*, 1934, juin, p. 1200.
- WINKELMAN, MOOVE, MATHEW. — Prostigmine dans le traitement de la myasthénie et de la dystrophie musculaire. Résultats obtenus avec des doses répétées. *Arch. of Neur. and Psych.*, févr. 1937, vol. 37, pp. 237-250. — Discussion 250-253.

